Aus der Medizinisch-Biologischen Forschungsabteilung der Sandoz A. G., Basel
(Direktor PD Dr. Aurelio Cerletti)

Periphere Kreislaufwirkungen von Ergotamin, Dihydroergotamin und 1-Methyl-ergotamin an der innervierten, perfundierten Hinterextremität des Hundes

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

von

WALTER HERBERT AELLIG

von Adelboden (BE)

1967

1968
Schwabe & Co., Basel

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544303_0117

Aus der Medizinisch-Biologischen Forschungsabteilung der Sandoz A. G., Basel
(Direktor PD Dr. Aurelio Cerletti)

Periphere Kreislaufwirkungen von Ergotamin, Dihydroergotamin und 1-Methyl-ergotamin an der innervierten, perfundierten Hinterextremität des Hundes

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

von

WALTER HERBERT AELLIG

von Adelboden (BE)

1968

Schwabe & Co., Basel

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt
auf Antrag von Professor Dr. K. Bucher

Tag der Promotion: 23. November 1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Erschienen in «Helvetica Physiologica et Pharmacologica Acta»
Vol. 25 (1967), Fasc. 4, p. 374–396

Die Beeinflussung des peripheren Kreislaufs durch Mutterkornalkaloide vom Polypeptidtypus ist komplexer Natur.

Betrachtet man beispielsweise die Effekte des *Ergotamins*, so bewirkt dieser Stoff bei i.v. Verabreichung beim Hund und bei der Katze einen Blutdruckanstieg [14, 15]. Diese am häufigsten beobachtete Eigenwirkung des Ergotamins beruht auf der Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur. Die gefäßverengernde Wirkung kann bei lokaler Applikation an den kleinen Gefäßen der Rattenmesoappendix unmittelbar beobachtet werden [6]. Eine zweite wichtige Eigenschaft von Ergotamin ist seine α-adrenergisch-blockierende Wirkung, welche am Hund und an der Katze die Abschwächung oder die Umkehr der blutdrucksteigernden Wirkung von Adrenalin herbeiführt [14, 15, 17].

Gelegentlich bewirkt Ergotamin i.v. beim Hund und bei der Katze einen Blutdruckabfall [22]. Da diese Reaktion namentlich bei Tieren mit sympathicotoner Ausgangslage (hoher Blutdruck) auftritt, wurde angenommen, daß in solchen Fällen die α-adrenergisch-blockierende Wirkung des Ergotamins gegenüber der direkten gefäßkonstringierenden Wirkung im Vordergrund steht. Zusätzlich ergaben sich Anhaltspunkte für eine zentralnervöse gefäßtonussenkende Wirkung, wie sie besonders den hydrierten Ergotalkaloiden eigen ist.

In verschiedenen Versuchsanordnungen wurde nachgewiesen, daß Ergotamin auch zentralvermittelte, reflektorische Kreislaufreaktionen hemmt, und zwar sowohl bei der Katze [8, 25] als auch beim Hund [8, 11] und beim Kaninchen [19].

Dihydroergotamin wirkt bei intravenöser Verabreichung an narkotisierten Kaninchen, Katzen und Hunden blutdrucksenkend [16, 18, 19]. Seine α-adrenergisch-blockierende Wirkung ist in Testen an der Meerschweinchensamenblase [3] und am Kaninchenuterus [21] stärker als diejenige des Ergotamins. Obwohl Dihydroergotamin im allgemeinen blutdrucksenkend wirkt, besitzt

es auch eine die glatte Gefäßmuskulatur kontrahierende Eigenschaft: An der Spinalkatze steigern sowohl Ergotamin als auch Dihydroergotamin den Blutdruck; während einer intravenösen Adrenalininfusion, die den Blutdruck erhöht, führt Dihydroergotamin i.v. zu einem Blutdruckabfall, Ergotamin wirkt aber auch in diesem Falle blutdrucksteigernd [22]. Als Erklärung wird angenommen, daß die vasokonstriktorische Wirkung des Ergotamins auch während der Adrenalininfusion in Erscheinung tritt, weil sie gegenüber der adrenolytischen Wirkung überwiegt; im Gegensatz dazu ist beim Dihydroergotamin die α-adrenergisch-blockierende Wirkung relativ stärker, so daß es, wenn durch die Adrenalininfusion ein erhöhter Sympathicotonus aufrechterhalten wird, vasodilatierend wirkt. Die gleichsinnige vasokonstriktorische Wirkung von Ergotamin und Dihydroergotamin an der Spinalkatze erklärt sich also durch das Fehlen des normalen Sympathicotonus. In der Tat ist aus Untersuchungen über die blutdrucksenkende Wirkung von hydrierten Mutterkornalkaloiden bekannt [10], daß mindestens das Vasomotorenzentrum in der Medulla oblongata und der obere Teil des Sympathicus intakt sein müssen, damit diese Stoffe einen Blutdruckabfall bewirken; sonst kommt ihr «latenter» vasokonstriktorischer Effekt zur Wirkung.

In Versuchen, die an wachen Menschen mittels Finger- und Zehenplethysmographie an normalen und an sympathektomierten Gliedmaßen durchgeführt wurden, konnten nach intravenöser Injektion von Dihydroergotamin die beiden im Tierexperiment nachgewiesenen Wirkungskomponenten der Substanz, nämlich der direkte gefäßkontrahierende und der α-adrenergisch-blockierende (gefäßdilatierende) Effekt, ebenfalls nachgewiesen werden [2].

Um die Gefäßwirkungen der Mutterkornalkaloide vom Polypeptidtypus weiter zu analysieren, haben wir drei Vertreter dieser Substanzklasse an einem perfundierten Hinterextremitätenpräparat des Hundes untersucht. Das verwendete innervierte Präparat erlaubte eine weitgehende Berücksichtigung von Spontanänderungen der Kreislaufverhältnisse bei der Beurteilung der Pharmakoneffekte. Die Wirkstoffe – Ergotamin, Dihydroergotamin und 1-Methyl-ergotamin – wurden intraarteriell in so kleinen Mengen verabreicht, daß Systemeffekte weitgehend vermieden werden konnten. Die Versuchsanordnung wurde so gewählt, daß sowohl der Effekt der drei Alkaloide auf den peripheren Widerstand als auch ihr Einfluß auf die durch Noradrenalin bewirkten Änderungen dieser Größe erfaßt werden konnten.

Methode

Die Untersuchungen wurden an 10–18 kg schweren Bastardhunden beiderlei Geschlechts durchgeführt.

1. Versuchsanordnung

Das Prinzip der Versuchsanordnung ist in Abb. 1 schematisch dargestellt. Es besteht darin, daß beide Hinterextremitäten des Tieres über ihre Femoralarterien mittels einer Peristaltikpumpe (Harvard Mod. 600–1200 VDC) bei gleicher und konstant gehaltener Pumpgeschwindigkeit mit Blut durch-

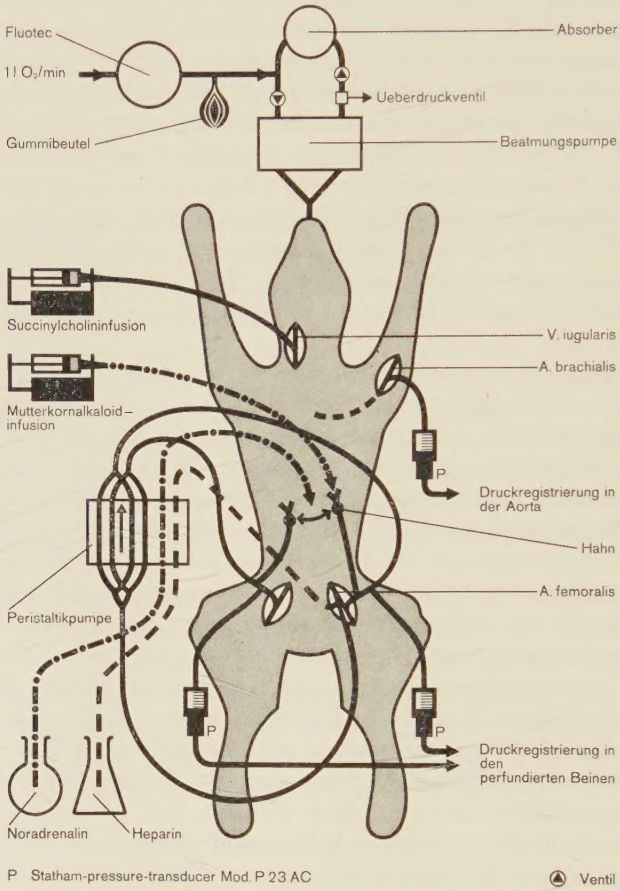

Abb. 1. Schematische Übersicht der Versuchsanordnung.

strömt werden, welches aus der Aorta abdominalis angesaugt wird. Der für jede der beiden Femoralarterien registrierte Perfusionsdruck ist dann ein Maß für den Gefäßwiderstand der betreffenden Extremität. Das zu prüfende Mutterkornalkaloid wird als intraarterielle Infusion (Flüssigkeitsmenge

0,5 ml/min während 25 min) nur einer der beiden Extremitäten (= Testbein) zugeführt; Änderungen des Gefäßwiderstandes dieser Extremität, korrigiert um allfällig auftretende Schwankungen in der nichtbehandelten Extremität (Kontrollbein), werden als periphere Kreislaufwirkung des Mutterkornalkaloids aufgefaßt (die spontan vorkommenden, vermutlich nervös bedingten, kleinen Druckschwankungen in den perfundierten Beinen verlaufen im allgemeinen genau parallel auf beiden Seiten, und die Berücksichtigung der Änderung am nicht-infundierten Bein erlaubt die Bestimmung der effektiv durch die Substanz herbeigeführten Blutdruckwirkung). Dies setzt allerdings voraus, daß die Wirkung im wesentlichen auf das Strombett der behandelten Extremität beschränkt bleibt. Eine Kontrolle über die Zulässigkeit dieser Voraussetzung ergibt sich in jedem Experiment aus der gleichzeitigen Registrierung des Systemblutdrucks (mittlerer Aortendruck) und der Herzfrequenz; wenn diese beiden Parameter durch die einseitige intraarterielle Ergotinfusion nicht charakteristisch beeinflußt sind, wird angenommen, daß allfällige Widerstandsänderungen der Kontrollextremität nicht durch die geprüfte Substanz bedingt sind und somit zur Korrektur der Widerstandswerte des behandelten Beines verwendet werden können. Da die Ergotalkaloide, abgesehen von ihrer vasculären Eigenwirkung, auch hinsichtlich ihrer peripheren α-adrenergisch-blockierenden Wirksamkeit untersucht werden sollen, werden vor und nach der Ergotmedikation kurzdauernde intraarterielle Noradrenalininfusion (Flüssigkeitsmenge 0,024 ml pro ml Perfusionsblut während 5 min) durchgeführt. Diese erfolgen alternierend sowohl am Testbein als auch am Kontrollbein. Unterschiede in der gefäßkonstringierenden Wirksamkeit von Noradrenalin im Testbein vor und nach dem Mutterkornalkaloid, korrigiert um allfällige, im gleichen Zeitabschnitt vorkommende Änderungen in der Noradrenalin-Empfindlichkeit des Kontrollbeins, gelten als Maß für die α-adrenergisch-blockierenden (eventuell Noradrenalin-potenzierenden) Eigenschaften der Ergotalkaloide.

2. Narkose

Die Narkose wird mit Pentothal (25 mg/kg langsam i.v.) eingeleitet. Dann wird das in Rückenlage fixierte Tier mit einem Endotracheal-Manschettentubus intubiert und mit einem dem Gewicht des Tieres angepaßten Atemminutenvolumen [9] von 22×115 bis 160 ml Sauerstoff-Fluothan-Gemisch im geschlossenen System künstlich beatmet (Abb. 1). Die Fluothan-Konzentration beträgt während der ersten 5 min 2,8% und wird dann auf die über den ganzen Versuch beibehaltene Erhaltungsdosis von 1,1% reduziert. Da die bei niedriger Fluothan-Konzentration vorhandene Spontanatmungstendenz die künstliche Beatmung hindern würde und daher über Änderungen der Blutgaskonzentrationen und des pH zu inkonstanten Kreislaufverhältnissen führen könnte, wird dem Tier zur vollständigen Muskelrelaxation während des ganzen Versuchs Succinylcholin, verdünnt mit 5%iger Glukose, in Form einer intravenösen Infusion (30 μg/kg/min) in eine Jugularvene zugeführt (Infusionsvolumen 0,5 ml/min).

3. Präparatorische und methodische Einzelheiten

Alle operativen Eingriffe werden mit Hilfe eines Elektrokauters (Siemens-Radiotom 612) durchgeführt. Damit kann unter Schonung des Gewebes in der Regel eine zuverlässige Blutstillung erreicht werden. Die Präparation umfaßt:

a) Die Freilegung der rechten Vena jugularis zur Dauerinfusion von Succinylcholin.

b) Die Freilegung der linken Arteria brachialis zur kontinuierlichen Druckmessung in der thorakalen Aorta über einen BD-Vinylschlauch.

c) Die Freilegung beider Femoralarterien auf eine Länge von ca. 5 cm unmittelbar distal des Leistenbandes (s. Abb. 2). Nach Ligatur in der Mitte des präparierten Ab-

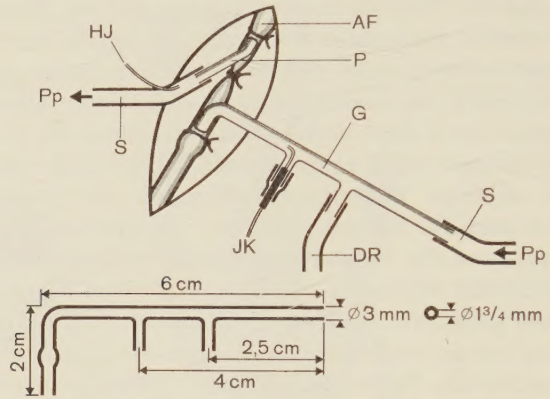

Abb. 2. Operationsgebiet der linken Hinterextremität und Maße der Glasröhrchen (AF = A. femoralis, P = Polyäthylenschlauch zur kontinuierlichen Blutentnahme, S = Silikongummischläuche, HJ = Heparininfusion, Pp = Peristaltikpumpe, G = Glasröhrchen, JK = Schlauch zur Infusion von Pharmaka, DR = Schlauch zur Druckregistrierung).

schnittes wird in die linke A. femoralis (AF) proximalwärts ein bis in die Bauchaorta reichender, möglichst weitlumiger Polyäthylenschlauch zur kontinuierlichen Blutentnahme eingeführt. Kurz nach seinem Austritt aus der Arterie geht er in einen zur Peristaltikpumpe (Pp) führenden Silikongummischlauch (S) über, in den gleich am Übergang ein BD-Vinylschlauch zur Heparininfusion ins Perfusionsblut mündet (HJ).

Nach distal werden in beide Femoralarterien silikonisierte Glasröhrchen (G) mit den aus der Abbildung ersichtlichen Maßen eingeführt und zur Perfusion mit den beiden von der Peristaltikpumpe kommenden Silikongummischläuchen verbunden (Abb. 1 und 2). Die beiden Seitenanschlüsse der Glasröhrchen dienen zur Messung des Perfusionsdruckes (DR) bzw. zur intraarteriellen Infusion (JK) von Substanzen.

Um die Blutgerinnung im extrakorporalen Kreislauf zu verhindern, erfolgt eine fortlaufende Heparinzugabe (HJ) zum Perfusionsblut über einen durch die gleiche Peristaltikpumpe geführten Schlauch. Während des ganzen Versuches fließen 0,217 IE Heparin (0,012 ml) pro ml Perfusionsblut. Außerdem werden, soweit möglich, Silikongummischläuche verwendet, und die Polyvinylschläuche und Glasröhrchen sind silikonisiert. Die zur Druckmessung verwendeten Schläuche werden mit Heparinlösung (435 IE/ml in 0,9% NaCl) gefüllt. Die Pumpgeschwindigkeit wird zu Beginn der Perfusion auf rund 4 ml Blut pro kg Körpergewicht pro Minute je perfundierte Extremität eingestellt. Damit läßt sich meistens ein dem arteriellen Systemblutdruck etwa ent-

sprechender Perfusionsdruck erzielen. Nur ausnahmsweise muß die Pumpgeschwindigkeit bei abnorm hohen Perfusionsdrucken vermindert bzw. bei abnorm tiefen Perfusionsdrucken erhöht werden.

Zur Druckmessung werden Statham-Elemente vom Typ P 23 AC verwendet. Die Herzfrequenz wird über einen Ekg.-Verstärker (Extremitätenableitung I) elektronisch-integrierend ermittelt. Die Registrierung aller Meßgrößen erfolgt auf einem Texas-Potentiometerschreiber servo-riter II.

Da der Füllungszustand der Harnblase und namentlich auch spontan auftretende Miktionen während des Versuchs den Kreislauf erheblich beeinflussen können, wird bei jedem Tier ein Blasenverweilkatheter eingeführt. Die rectal gemessene Temperatur des Tieres wird durch ein unter seinem Rücken liegendes Heizkissen möglichst konstant auf dem Ausgangswert gehalten.

4. Verwendete Substanzen und Herstellung der 1‰igen Lösungen

Ergotamintartrat und *Dihydroergotaminmethansulfonat:* 10 mg der Substanz und 10 mg Weinsäure werden in 2 Tropfen entmineralisierten Wassers und 1 ml 96%igen Äthylalkohols gelöst und mit physiologischer Kochsalzlösung ad 10 ml verdünnt.

1-Methyl-ergotamintartrat: 10 mg der Substanz werden in 1 ml 50%igen Äthylalkohols gelöst und ad 10 ml mit entmineralisiertem Wasser ergänzt (die Weiterverdünnung erfolgt mit physiologischer Kochsalzlösung).

L-*Noradrenalin-Base:* 10 mg werden in 0,75 ml n/10 HCl gelöst und mit physiologischer Kochsalzlösung ad 10 ml ergänzt.

5. Dosierungen

Die Mutterkornalkaloide wurden so dosiert, daß ihre Wirkung sich auf das Testbein beschränkte (Tab. 5 und 6). Die Noradrenalindosis betrug 1,25–160 ng/ml Blut (im Mittel 30 ng/ml Blut) und wurde am Anfang des Versuches so gewählt, daß die Widerstandserhöhung im allgemeinen zwischen 25 und 50% betrug (im Mittel 34%, höchste und tiefste Werte 13% und 72% bei einem Tier von sehr niedriger bzw. sehr hoher Empfindlichkeit). Die Widerstandserhöhung durch die Noradrenalininfusionen war in der Kontrollperiode vor allen drei Substanzen etwa gleich groß (im Mittel vor Ergotamin und 1-Methyl-ergotamin je 34%, vor Dihydroergotamin 33%).

6. Auswertung

a) Infusionen der Mutterkornalkaloide

Ein Beispiel findet sich in Abb. 3 a und in Tabelle 1. Der periphere Widerstand (Paf/Faf) wird während der 25 min dauernden Infusion alle 5 min, später jeweils zu Beginn der Nordadrenalininfusionen berechnet. Die in dieser Arbeit verwendete Einheit für den Gefäßwiderstand (mm Hg · min/ml) läßt sich durch Multiplikation mit dem Faktor $8 \cdot 10^4$ in die CGS-Einheit (dyn sec cm^{-5}) umrechnen. Die Widerstandsänderung am Testbein (links), welches die 1-Methyl-ergotamin-Infusion erhält (Zeile 3), wird um die Änderung am Kontrollbein (Zeile 6) korrigiert (Zeile 7) und in % des am Testbein festgestellten Ausgangswiderstandes (2,13 = 100%) angegeben (Zeile 8). Zeile 8 zeigt also den Verlauf der korrigierten prozentualen Widerstandsänderung des Testbeines während und nach der Mutterkornalkaloidinfusion.

b) Noradrenalininfusionen und ihre Beeinflussung durch die Mutterkornalkaloidinfusionen

Die Zu- bzw. Abnahme des arteriellen Druckes im infundierten Bein wird während der 5 min dauernden Noradrenalininfusion jede Minute abgelesen und um den Betrag

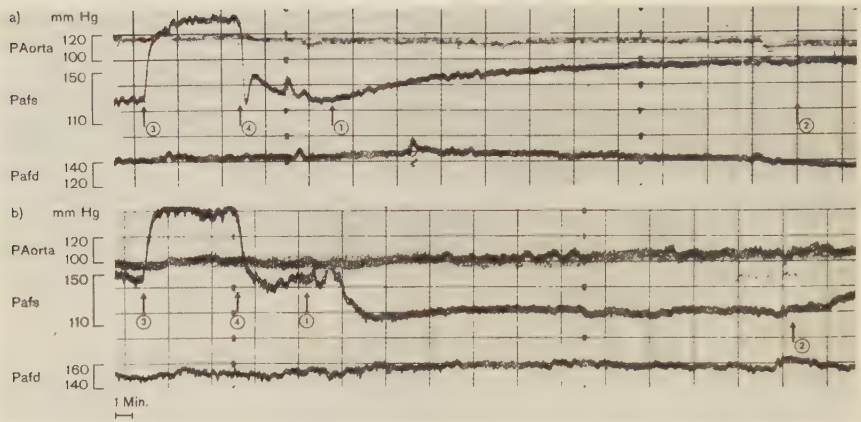

Abb. 3. – a) widerstanderhöhende, b) widerstandsenkende Wirkung einer 1-Methyl-ergotamin-Infusion. – a) Hund ♂ 13,5 kg, Perfusionsfluß 60 ml/min. Von ① bis ② Infusion von 1-Methyl-ergotamin (total 1 μg/kg) in die linke Femoralarterie (Ausgangswiderstand 2,1 mm Hg · min/ml) (vgl. auch Tab. 1). – b) Hund ♂ 13,7 kg, Perfusionsfluß 45 ml/min. Von ① bis ② Infusion von 1-Methyl-ergotamin (total 25 μg/kg) in die linke Femoralarterie (Ausgangswiderstand 3,2 mm Hg · min/ml). Pafd bzw. Pafs mittlerer Femoralarteriendruck in der perfundierten rechten bzw. linken Hinterextremität. PAorta = mittlerer Aortendruck. ③ bzw. ④ bezeichnen Anfang bzw. Ende von Noradrenalininfusionen.

Tabelle 1

Auswertungsbeispiel für die Mutterkornalkaloidinfusionen. Infusion von total 1 μg/kg 1-Methyl-ergotamin von 11.55–12.20 Uhr in das linke Bein. Perfusionsfluß (Faf) = 60 ml/min/Bein

	Zeit								
	11.55	12.00	12.05	12.10	12.15	12.20	12.25	12.35	12.45
1. Pafs	128	144	149	152	154	157	156	151	143
2. WliB	2,13	2,4	2,48	2,53	2,57	2,62	2,6	2,52	2,38
3. ΔWliB		+0,27	+0,35	+0,4	+0,44	+0,49	+0,47	+0,39	+0,25
4. Pafd	144	148	146	144	142	137	135	130	127
5. WreB	2,4	2,47	2,43	2,4	2,37	2,28	2,25	2,17	2,12
6. ΔWreB		+0,07	+0,03	0	—0,03	—0,12	—0,15	—0,23	—0,28
7. ΔWliB minus ΔWreB		+0,2	+0,32	+0,4	+0,47	+0,61	+0,62	+0,62	+0,53
in %[1]		+9	+15	+19	+22	+29	+29	+29	+25

Pafd, Pafs: mittlerer arterieller Druck in der rechten bzw. linken perfundierten Femoralarterie (mm Hg).
WreB, WliB: Widerstand im rechten bzw. linken Bein (Pafd/Faf bzw. Pafs/Faf).
ΔWreB, ΔWliB: Widerstandsänderung, bezogen auf den Wert bei Beginn der Infusion.
[1] Korrigierte prozentuale Änderung des Widerstandes im linken Bein, bezogen auf den Wert bei Beginn der Infusion.

Tabelle 2

Auswertungsbeispiel für die Noradrenalininfusionen.
Infusion in die rechte Femoralarterie (10 ng/ml Blut während 5 min)

Zeit	Pafd	Pafs	Δ Pafd	Δ Pafs	Δ Pafd korrig.	Δ Pafd korrig. %	Mittlere prozentuale Änderung des Ausgangsblutdrucks durch die Infusion
11.35	136	127					
11.36	197	127	+61	0	+61	44,9	
11.37	202	128	+66	+1	+65	47,8	
11.38	208	128	+72	+1	+71	52,2	+ 50,0
11.39	209	129	+73	+2	+71	52,2	
11.40	210	129	+74	+2	+72	52,9	

Pafd = mittlerer arterieller Druck in der perfundierten rechten Femoralarterie (mm Hg)
Pafs = mittlerer arterieller Druck in der perfundierten linken Femoralarterie (mm Hg)

der Änderung am nicht-infundierten Bein korrigiert. Ein Beispiel zeigen Abb. 4 und Tab. 2. Man sieht, daß sich z. B. um 11.39 Uhr der Druck im rechten Bein von 136 mm Hg um 73 mm Hg auf 209 mm Hg erhöht hatte, während er im linken Bein um 2 mm Hg von 127 mm Hg auf 129 mm Hg gestiegen war. Die korrigierte Blutdruckzunahme im rechten Bein (Pafd korrigiert) betrug also 71 mm Hg; das sind 52,2% des Ausgangswertes vor Infusionsbeginn. Der Mittelwert der während der fünfminutigen Infusionsdauer erhaltenen Resultate gibt die mittlere prozentuale Änderung des peripheren Widerstandes im betreffenden Bein durch die Infusion an (im Beispiel +50%). Die

Tabelle 3

Auswertungsbeispiel für die Beeinflussung der Noradrenalininfusion

Zeit	Mittlere Blutdruckwirkung einer intraarteriellen Noradrenalininfusion von 10 ng/ml Blut (Dauer 5 min)			
	in % der jeweiligen Ausgangswerte		in % der Wirkung vor der Mutterkornalkaloidinfusion	
	Testbein	Kontrollbein	Testbein	Kontrollbein
11.05	+47,6			
11.15		+53,9		
11.25	+46,9		100	100
11.35		+50,0		
11.45	+45,6			
	Dazwischen von 11.55 bis 12.20 intraarterielle Infusion von 1-Methyl-ergotamin (total 1 μg/kg)			
12.25	+35,8		77	
12.35		+49,7		96
12.45	+39,6		85	

Korrektur der Werte um die Änderungen am Kontrollbein erwies sich vor allem für Hunde mit relativ starken spontanen Blutdruckschwankungen als sehr nützlich, indem dadurch eine bedeutend größere Konstanz der Noradrenalineffekte in der Kontrollperiode erreicht wurde. Ein Beispiel für die Beeinflussung der Noradrenalinwirkung durch die Mutterkornalkaloidinfusion zeigt Tabelle 3. Die Wirkung der Noradrenalininfusionen betrug im Testbein 5 bzw. 25 min nach der Mutterkornalkaloidinfusion 77% bzw. 85% der ursprünglichen Wirkung, im Mittel also 81%. Gleichzeitig war der Effekt

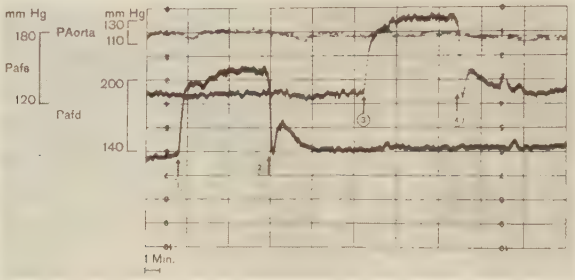

Abb. 4. Auswertungsbeispiel für die Noradrenalininfusionen. Pafd bzw. Pafs = mittlerer Femoralarteriendruck in der perfundierten rechten bzw. linken Hinterextremität. PAorta = mittlerer Aortendruck. Von ① (= 11.35 Uhr) bis ② Noradrenalininfusion (10 ng/ml Blut) in die rechte A. femoralis (vgl. Tab. 2).

am Kontrollbein auf 96% abgesunken. Bezieht man die Differenz zwischen den beiden Werten (96—81 = 15) auf den Wert am Kontrollbein (96), so erhält man eine Abnahme der Wirkung der Noradrenalininfusionen am Testbein von 16% (15 = 16% von 96); d. h. die vasokonstriktorische Noradrenalinwirkung wurde durch die 1-Methyl-ergotamin-Infusion um 16% gehemmt.

In der Literatur sind verschiedene Methoden mit Perfusion einer Hinterextremität des Hundes beschrieben worden. Für die Verwendung der zweiten perfundierten Hinterextremität als Kontrollbein sind uns keine früheren Versuche bekannt.

Ergebnisse

1. Abhängigkeit der qualitativen Gefäßwirkung der Mutterkornalkaloide vom Ausgangswiderstand der perfundierten Hinterextremität

Die intraarterielle Verabreichung von Ergotamin und Dihydroergotamin in das Gefäßbett der innervierten Hinterextremität des Hundes bewirkte meistens eine Vasokonstriktion, seltener eine Vasodilatation. Im Gegensatz dazu führte 1-Methyl-ergotamin in mehr als der Hälfte der Versuche zu einer Vasodilatation.

Mit allen 3 untersuchten Substanzen trat Dilatation eher bei hohem, Konstriktion eher bei niedrigem Perfusionsdruck auf, doch konnten bei einem gegebenen Druck auch beide Reaktionen beobachtet werden. Ausschlaggebend war dabei die Größe des Blutstroms, welcher zusammen mit dem Perfusionsdruck den Gefäßwiderstand bestimmt. Die Richtung der Ge-

Tabelle 4

Abhängigkeit der qualitativen Gefäßwirkung von 3 intraarteriell verabreichten Mutterkornalkaloiden vom Ausgangswiderstand der perfundierten Hinterextremität

Gefäßwiderstand (mm Hg · min/ml) vor i.a.-Verabreichung von			Qualitative Beeinflussung des Gefäßwiderstandes
Ergotamin[1]	Dihydroergotamin[2]	1-Methyl-ergotam.[2 3]	
1,2 1,3 1,5 1,6 1,7	1,2 1,5 1,5 1,6 1,6	1,4 1,4 1,5 1,8 1,9	Zunahme
1,8 1,8 1,8 1,9 1,9	2,0 2,1 2,3 2,3 2,4	2,0 2,1 2,2 2,3	
1,9 1,9 2,0 2,0 2,0	2,4 2,4 2,5 2,8 2,9		
2,1 2,2 2,2 2,3 2,5	2,9 3,1 3,3 3,5 3,6		
2,5 2,7 2,7 2,8 2,9			
2,9 3,0 3,0 3,2 3,8			
3,8 3,9 3,9			
4,4 4,5 5,2 5,4 6,0	4,2 4,5 4,9 5,3 6,8	2,2 2,2 2,6 2,7 2,7	Abnahme
7,5 8,8 13,5		2,8 3,2 3,5 3,6 3,7	
		4,0 4,4 5,2	

[1] Für Ergotamin sind auch Versuche an natürlich durchströmten Hinterextremitäten berücksichtigt. Der Blutdurchfluß wurde dabei mit einem elektromagnetischen Flowmeter an der A. femoralis gemessen, die Substanzverabreichung erfolgte als intraarterielle Einzelinjektion durch einen distalen Seitenast der Femoralarterie.

[2] Ein Teil der Resultate mit Dihydroergotamin und 1-Methyl-ergotamin wurde nach Beendigung des üblichen Untersuchungsvorganges am nicht vorbehandelten Kontrollbein erhoben; die Substanzverabreichung erfolgte dabei als intraarterielle Infusion bei vermindertem Perfusionsfluß (erhöhter Gefäßwiderstand).

[3] In einem hier nicht berücksichtigten Versuch hat 1-Methyl-ergotamin in der hohen Dosierung von 125 μg/kg den vorbestehenden Gefäßwiderstand von 2,4 mm Hg · min pro ml nicht beeinflußt.

fäßreaktion (Dilatation oder Konstriktion) ist demnach nicht in erster Linie vom Perfusionsdruck, sondern vom Gefäßwiderstand (Perfusionsdruck/Blutstrom) abhängig.

In Tabelle 4 werden die vorbestehenden Gefäßwiderstände mit den beobachteten qualitativen Gefäßreaktionen (Zunahme des Widerstandes = Vasokonstriktion, Abnahme des Widerstandes = Vasodilatation) in Beziehung gesetzt. Alle 3 geprüften Ergotalkaloide haben unabhängig von der Dosis bei niedrigem Gefäßwiderstand zu einer Konstriktion und bei hohem Gefäßwiderstand zu einer Dilatation geführt. Diese Gesetzmäßigkeit ist so ausgeprägt, daß für jede Substanz ein approximativer Grenzwert angegeben werden kann, bei welchem die gefäßkonstringierende Wirkung in eine gefäßdilatierende umschlägt. Für Ergotamin und Dihydroergotamin liegt der «Umschlagspunkt» bei ca. 4, für 1-Methyl-ergotamin jedoch deutlich tiefer, nämlich bei ca. 2,2-2,4 Widerstandseinheiten. Beispiele einer vasokonstringierenden und einer vasodilatierenden Wirkung von 1-Methyl-ergotamin sind in Abb. 3 gegeben.

2. Quantitative Gefäßwirkungen der Mutterkornalkaloide in Abhängigkeit von der Dosis

Die 25 min dauernden intraarteriellen Mutterkornalkaloidinfusionen haben den Gefäßwiderstand der behandelten Extremität - wie oben dargelegt – je nach der Ausgangslage erhöht oder vermindert. Die Daten sämtlicher mit gefäßwirksamen Dosen durchgeführten Infusionsversuche sind

Tabelle 5

Ausgangswiderstand und seine Änderung bei Versuchen mit intraarterieller Infusion von drei Mutterkornalkaloiden an der perfundierten Hinterextremität

Dosis (µg/kg)	Ergotamin			Dihydroergotamin			1-Methyl-ergotamin		
	W	ΔW (%)	ΔWm (%)	W	ΔW (%)	ΔWm (%)	W	ΔW (%)	ΔWm (%)
0,04	1,6	+13							
	1,3	+13							
	3,0	+16	+12						
	2,7	+ 8							
	2,5	+12							
0,2	1,9	+37		2,4	+ 6				
	2,0	+59		1,6	+ 2				
	2,8	+57		2,4	+17	+ 6			
	1,9	+37		2,4	— 2				
	1,5	+19	+34						
	2,0	+23							
	2,2	+40							
	3,8	+16							
	3,9	+17							
1	5,4	—18	—18	2,3	+16		1,4	+23	
	1,8	+72		2,2	+30	+16	2,2	+22	+25
	1,2	+63		2,9	+ 4		2,1	+29	
	1,8	+75		1,6	+15				
	1,9	+56	+63						
	2,2	+69							
	2,3	+60							
	2,5	+43							
5				4,9	—14	—14	1,4	+12	
				3,6	+10		2,3	+ 5	+18
				2,9	+21		1,5	+36	
				3,3	+27	+27	5,2	—24	
				1,5	+27		3,6	— 6	
				1,2	+49		2,2	— 5	—10
							3,5	— 6	

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Dosis (µg/kg)	Ergotamin			Dihydroergotamin			1-Methyl-ergotamin		
	W	ΔW (%)	ΔWm (%)	W	ΔW (%)	ΔWm (%)	W	ΔW (%)	ΔWm (%)
25							2,0	+10	+10
							3,2	—20	
							2,8	—34	
							4,0	—27	—25
							2,7	—21	
							3,5	—30	
							2,6	—16	
125							1,8	+15	+19
							1,9	+23	
							2,2	—27	
							4,4	—53	—40
							2,4	+ 3/ — 1,5	–

W = Gefäßwiderstand der perfundierten Extremität vor der intraarteriellen Infusion (mm Hg · min/ml)

ΔW (%) = Maximale prozentuale Änderung des Gefäßwiderstandes während und bis 5 min nach der Infusion.

ΔWm (%) = Mittelwerte der prozentualen Widerstandsänderung aller Versuche mit gleicher Substanz und gleicher Dosis, bei welchen eine Gefäßreaktion gleicher Richtung aufgetreten ist.

nach Substanzen und Dosen geordnet in Tabelle 5 zusammengestellt[1]. Sie legen die folgenden Feststellungen nahe:

a) Der Ausgangswiderstand bestimmt die Richtung der Gefäßreaktion (Konstriktion oder Dilatation), hat aber keinen Einfluß auf die Größe des Effektes.

b) Die Dosis des intraarteriell verabreichten Mutterkornalkaloids hat keinen Einfluß auf die Richtung der Gefäßreaktion, sie bestimmt jedoch die Größe des Effektes.

Diese Verhältnisse sind in Abb. 5 dargestellt. Die Dosiswirkungskurven wurden nach der Methode von Askovitz [1] gezeichnet und beziehen sich auf die Mittelwerte der prozentualen Widerstandsänderung aller Versuche, bei welchen eine Gefäßreaktion gleicher Richtung aufgetreten ist.

Für die vasokonstriktorisch wirksamen *Ergotamin-* und *Dihydroergotamin-*infusionen ist eine klare Dosiswirkungsbeziehung erkennbar: höhere Infusionsdosen bewirken einen stärkeren Anstieg des Gefäßwiderstandes. Di-

[1] Dihydroergotamin-Infusionen von 0,0016 und 0,008 µg/kg sowie 1-Methyl-ergotamin-Infusionen von 0,0016 und 0,04 µg/kg ergaben keine direkte Gefäßwirkung.

hydroergotamin wirkt schwächer als Ergotamin, seine Dosiswirkungskurve verläuft flacher. Da Infusionsversuche mit Ergotamin und Dihydroergotamin selten bei hohem Ausgangswiderstand (>4 mm Hg · min/ml) durchgeführt worden sind und dementsprechend nur vereinzelte Resultate über die vasodilatierende Wirksamkeit vorliegen, konnten für diese beiden Stoffe hinsichtlich ihrer widerstandsenkenden Aktivität keine Dosiswirkungskurven erhalten werden.

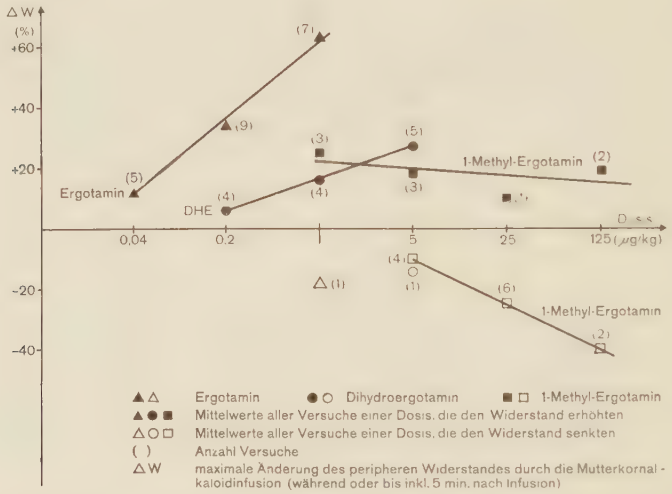

Abb. 5. Dosisabhängige Änderungen des Gefäßwiderstandes durch intraarterielle Infusion von 3 Mutterkornalkaloiden an der perfundierten Hinterextremität des Hundes.

Andere Verhältnisse bestehen im Falle von *1-Methyl-ergotamin*, dessen vasodilatierende Eigenschaft – wie oben ausgeführt – schon bei relativ niedrigem Gefäßwiderstand manifest wird. Mehr als die Hälfte der Infusionsversuche gingen von einem über dem Grenzwert (2,2–2,4 mm Hg · min/ml) liegenden Gefäßwiderstand aus und haben dementsprechend zu einer Vasodilatation geführt. Die aus diesen Daten erhaltene Gerade weist ebenfalls auf eine deutliche Dosisabhängigkeit hin: höhere Infusionsdosen bewirken eine stärkere Senkung des Gefäßwiderstandes.

Die für die vasokonstriktorisch wirksamen 1-Methyl-ergotamin-Infusionen erhaltene Dosiswirkungsgerade kann nicht eindeutig interpretiert werden. Ihr flacher und in Richtung der höheren Dosen geneigter Verlauf spricht zwar gegen eine Dosiswirkungsbeziehung, doch ist zu berücksichtigen, daß ihre Mittelwerte aus nur je 1–3 Einzelwerten gebildet werden konnten. In Anbetracht der erheblichen individuellen Unterschiede in der Empfindlichkeit der einzelnen Tiere ist es nicht ausgeschlossen, daß sich an einem grö-

ßeren Untersuchungsmaterial eine flach ansteigende Dosiswirkungskurve ergeben würde.

In 7 Kontrollversuchen wurde anstelle der 25 min dauernden intraarteriellen Ergotalkaloid-Infusion eine gleich lange intraarterielle Infusion von physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt. Die dabei beobachteten maximalen Änderungen des Gefäßwiderstandes waren verhältnismäßig klein; sie betrugen +6, +3, +7, --3.5, +6,5, —2 und +5,5% (Mittelwert +3,2%, Standardabweichung ±4,3%).

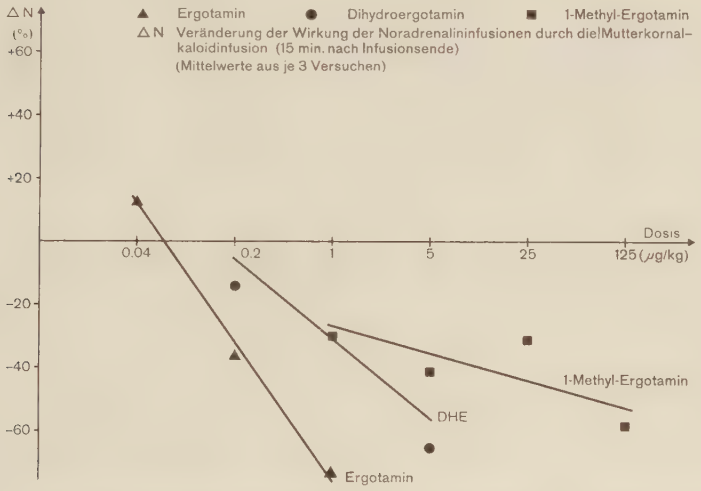

Abb. 6. Beeinflussung der vasokonstriktorischen Wirkung von intraarteriellen Noradrenalininfusionen durch intraarterielle Infusionen von 3 Mutterkornalkaloiden an der perfundierten Hinterextremität des Hundes.

3. Beeinflussung der vasokonstriktorischen Wirkung von Noradrenalin durch die Mutterkornalkaloide

In insgesamt 42 Versuchen wurde geprüft, ob und wie stark die vasokonstriktorische Wirkung von intraarteriell infundiertem Noradrenalin durch intraarterielle Infusionen der drei untersuchten Ergotalkaloide beeinflußt wird. Die Resultate sind in Tabelle 6 wiedergegeben. Wie anhand von 7 Kontrollversuchen, in welchen die zwischen den Noradrenalininfusionen liegenden Ergotalkaloid-Infusionen durch Infusionen von physiologischer Kochsalzlösung ersetzt waren, festgestellt werden konnte, sind die Noradrenalineffekte in unserer Versuchsanordnung gut reproduzierbar. Die nach NaCl beobachteten Abweichungen der gefäßwiderstanderhöhenden Wirkung einer submaximalen Noradrenalindosis betrugen +5, —10, +6, +4, +10, +0,5 und +2% (Mittelwert +2,5%, Standardabweichung ±6,3%)

Tabelle 6

Beeinflussung der vasokonstriktorischen Wirkung von Noradrenalin durch Mutterkornalkaloide

Mutterkornalkaloiddosis (µg/kg)	Ergotamin		Dihydroergotamin		1-Methyl-ergotamin	
	ΔN (%)	ΔNm (%)	ΔN (%)	ΔNm (%)	ΔN (%)	ΔNm (%)
0,0016			+ 7		+14	
			+11	+ 9	+ 9	+ 5
			+ 8		8	
0,008			+13			
			+ 5	+ 3		
			— 8			
0,04	+20				—30	
	+35	+13			+24	— 1
	—15				+ 2	
0,2	—42		—11			
	—18	—36	— 6	—14		
	—49		—26			
1	—80		—20		—41	
	—57	—73	—12	—15	—34	—30
	—82		—13		—15	
5			—40		—43	
			—74	—65	—27	—41
			—81		—53	
25					—21	
					—30	—31
					—42	
125					—49	
					—51	—58
					—74	

ΔN (%) = prozentuale Veränderung der gefäßkonstringierenden Wirkung von intraarteriell infundiertem Noradrenalin durch intraarterielle Mutterkornalkaloidinfusionen.
ΔNm (%) = Mittelwerte von je 3 Versuchen

des Kontrollwertes vor NaCl. Diese Resultate weisen darauf hin, daß in den mit Ergotalkaloid-Infusionen durchgeführten Versuchen schon relativ kleine Veränderungen des Noradrenalineffektes als Ergotalkaloidwirkung aufgefaßt werden können.

Aus den Daten der Tabelle 6 ist demnach ersichtlich, daß alle drei untersuchten Mutterkornalkaloide im höheren Dosisbereich (ab ca. 0,2 µg/kg) zu einer Hemmung der vasokonstriktorischen Noradrenalinwirkung geführt haben. (Ein Beispiel einer Noradrenalinhemmung durch Ergotamin zeigt

Abb. 7.) Kleinere Dosen von Dihydroergotamin (0,0016 und 0,008 μg/kg) und von 1-Methyl-ergotamin (0,0016 und 0,04 μg/kg) ließen keine sichere Wirkung erkennen. Im Gegensatz dazu hat Ergotamin in niedriger Dosierung (0,04 μg/kg) die noradrenalinbedingte Vasokonstriktion in 2 von 3 Versuchen deutlich verstärkt.

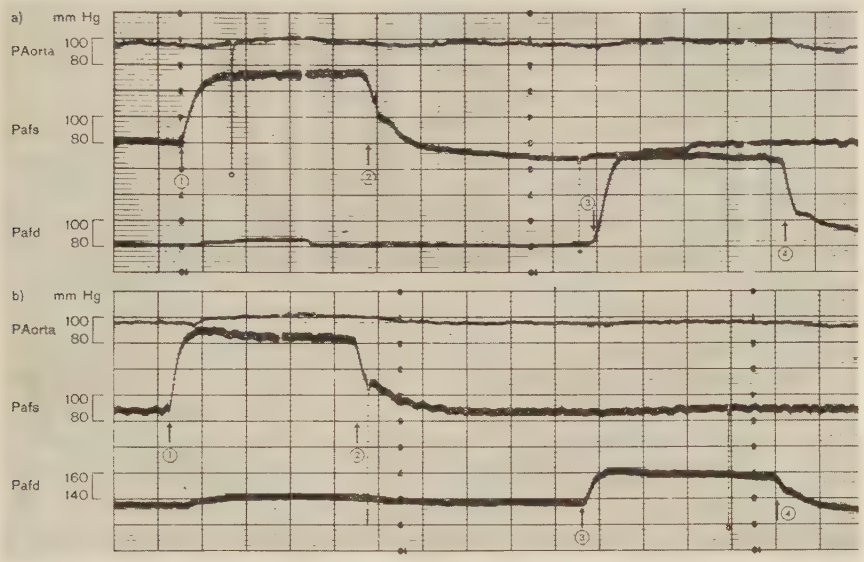

Abb. 7. Hemmung der Noradrenalinwirkung durch eine Ergotamin-Infusion (total 1 μg/kg) in die rechte Femoralarterie. Hund ♂ 10,5 kg, Perfusionsfluß 47 ml/min, Ausgangswiderstand 1,77 mm Hg · min/ml. – Pafd bzw. Pafs · mittlerer Femoralarteriendruck in der perfundierten rechten bzw. linken Hinterextremität. PAorta = mittlerer Aortendruck. – Von ③ bis ④ Noradrenalininfusionen (10 ng/ml Blut) in die rechte Femoralarterie (Testbein). a) 10 min vor, b) 12 min nach der Ergotamin-Infusion. Von ① bis ② Noradrenalininfusionen in die linke Femoralarterie (Kontrollbein). (Dauer einer Noradrenalininfusion: 5 min)

Abb. 6 zeigt für jede der 3 Ergotsubstanzen die nach der Methode von Askovitz erhaltenen Dosiswirkungskurven der Noradrenalinbeeinflussung. Ihre Interpretation ist wegen erheblicher Streuung der Mittelwerte von Dihydroergotamin und 1-Methyl-ergotamin zwar erschwert, doch kann auch bei vorsichtiger Beurteilung festgestellt werden, daß die Hemmung des vasokonstriktorischen Noradrenalineffektes mit allen 3 Substanzen dosisabhängig ist, daß aber die Dosiswirkungskurven eine verschiedene Neigung aufweisen. Für den untersuchten Dosisbereich kann gesagt werden, daß Ergotamin stärker hemmt als Dihydroergotamin und dieses wiederum stärker als 1-Methyl-ergotamin. Da die Dosiswirkungskurven nicht parallel verlaufen,

ist eine annähernd quantitative Aussage nur für eine definierte Wirkung möglich. So ist beispielsweise festzustellen, daß Ergotamin im Bereich der 40%-Noradrenalin-Hemmung ca. 5mal wirksamer als Dihydroergotamin und ca. 25mal wirksamer als 1-Methyl-ergotamin war. Das Wirksamkeitsverhältnis verschiebt sich zugunsten von 1-Methyl-ergotamin, wenn der Vergleich auf der Basis einer schwächeren Wirkung (z. B. 30% Hemmung) und zugunsten von Ergotamin, wenn er auf der Basis einer stärkeren Wirkung (z. B. 50% Hemmung) durchgeführt wird.

Diskussion

Die beschriebenen Untersuchungen über Wirkungen von drei Mutterkornalkaloiden an der perfundierten innervierten Hinterextremität des Hundes haben einerseits bekannte Befunde der Ergotpharmakologie bestätigt, andererseits aber auch neue Gesichtspunkte aufgedeckt; letzteres gilt namentlich für das verhältnismäßig wenig untersuchte 1-Methyl-ergotamin.

Sowohl für Ergotamin wie auch für Dihydroergotamin und 1-Methyl-ergotamin ist in früheren Arbeiten unter teils verschiedenartigen Versuchsbedingungen (Blutdruckreaktion bei Hund und Katze, Blutdruckreaktion an der Spinalkatze, mikroskopische Beobachtung der Rattenmesoappendix, Zehenplethysmographie beim Menschen) eine direkte gefäßtonisierende, vasokonstriktorische Wirkung nachgewiesen worden. Dieser klassische Ergoteffekt kam mit allen drei Substanzen auch in unseren, auf das Gefäßbett der Hinterextremität des Hundes beschränkten Versuchen zum Ausdruck; er war im Falle von Ergotamin und Dihydroergotamin fast regelmäßig, im Falle von 1-Methyl-ergotamin gelegentlich vorhanden und äußerte sich in einer Zunahme des Gefäßwiderstandes während und nach der intraarteriellen Substanzverabreichung. Aus Abb. 5 ist ersichtlich, daß Ergotamin unter den drei geprüften Stoffen die stärkste vasokonstriktorische Wirkung besitzt. Dihydroergotamin hat sich in dieser Hinsicht als wesentlich schwächer erwiesen; seine Dosiswirkungsgerade ist in Richtung der höheren Dosen verschoben und verläuft flacher. Die für eine 20%ige Erhöhung des Gefäßwiderstandes erforderliche Dosis von Dihydroergotamin ist beispielsweise rund 25mal größer als diejenige von Ergotamin. Im Hinblick darauf, daß Dihydroergotamin bei i.v.-Applikation am Ganztier (Kaninchen, Katze, Hund) den Blutdruck in der Regel senkt und nur an der spinalisierten Katze eine Blutdrucksteigerung verursachte, mag es zunächst überraschen, daß seine vasokonstriktorische Wirkung an unserem innervierten Präparat überhaupt so deutlich in Erscheinung tritt. Zwei Faktoren dürften für diese scheinbare Diskrepanz verantwortlich sein.

1. Die am Ganztier meistens beobachtete Blutdrucksenkung ist zum Teil Ausdruck zentralnervöser Effekte. Diese sind in der beschriebenen Versuchsanordnung nicht vorhanden, da die aus der perfundierten Extremität in den

systemischen Kreislauf gelangenden Substanzmengen klein gehalten werden können.

2. Die am Ganztier beobachtete Blutdrucksenkung reflektiert die integrale Gefäßwirkung von Dihydroergotamin in sämtlichen Gefäßgebieten des Organismus. Im Gegensatz dazu ist der in unseren Versuchen festgestellte vasokonstriktorische Effekt auf das vorwiegend Muskulatur und Haut umfassende Gefäßbett einer Hinterextremität beschränkt. Es ist bekannt, daß zwischen einzelnen Gefäßgebieten bezüglich ihrer Reaktivität auf verschiedene Pharmaka erhebliche Unterschiede bestehen können, und es ist deshalb denkbar, daß ein solcher Unterschied auch zwischen dem isolierten Gefäßgebiet einer Extremität und der Gesamtstrombahn eines Tieres mit intakter Zirkulation vorhanden ist.

Für die in mehreren unserer Versuche deutlich vorhandene vasokonstriktorische Wirkung von 1-Methyl-ergotamin konnte keine sichere Dosiswirkungsbeziehung festgestellt werden. Der Verlauf der dennoch gezogenen Dosiswirkungsgeraden weist auf eine gegenüber Ergotamin und Dihydroergotamin schwächere Wirkung hin. Dieser Befund stimmt mit Resultaten, die am Hund und an der Spinalkatze erhoben worden sind [4], überein.

Ein weiterer klassischer Ergoteffekt besteht in der Blockierung α-adrenergischer Rezeptoren. Diese Eigenschaft der Mutterkornalkaloide führt an der isolierten Meerschweinchensamenblase zu einer dosisabhängigen Hemmung der durch Adrenalin bedingten Kontraktion und im Blutdruckversuch am Hund oder an der Katze zu einer Abschwächung oder Umkehr des pressorischen Adrenalineffektes. In der hier beschriebenen Versuchsanordnung bewirkten alle drei geprüften Ergotsubstanzen eine dosisabhängige Hemmung der durch Noradrenalin, als einem weitgehend spezifischen α-Rezeptorenstimulator, erzeugten Gefäßkontriktion. In Übereinstimmung mit Befunden anderer Autoren, nach welchen die an der Samenblase festgestellte adrenalinantagonisierende Wirksamkeit von 1-Methyl-ergotamin etwa 10% derjenigen von Dihydroergotamin und etwa 65% derjenigen von Ergotamin beträgt [4], zeigte das methylierte Alkaloid unter den 3 Substanzen auch in unseren Versuchen die geringste α-adrenergisch-blockierende Aktivität. Im Gegensatz zu den erwähnten In-vitro-Versuchen an der Samenblase wirkte Dihydroergotamin jedoch nicht stärker, sondern schwächer als Ergotamin. Die Wirksamkeitsrelationen dieser beiden – und wahrscheinlich auch anderer – Ergotstoffe hinsichtlich der α-adrenergischen Blockade sind bei verschiedenen Spezies und in verschiedenen Organsystemen offenbar verschieden. Dies geht auch aus den Resultaten anderer Untersucher hervor: am isolierten Kaninchenuterus war die α-adrenergisch-blockierende Aktivität von Ergotamin ca. 2mal [3], an der isolierten Meerschweinchensamenblase jedoch 7mal [21] geringer als diejenige von Dihydroergotamin.

Es ist bekannt, das Ergotamin in kleinen Dosen am narkotisierten Hund anstelle der erwarteten Hemmung zu einer Verstärkung der pressorischen

Adrenalin- oder Noradrenalinreaktion führen kann [12, 22, 27]. Man hat diesen paradoxen Effekt damit erklärt, daß Ergotamin die cardial-stimulierende Wirkung der Katecholamine nicht nur nicht hemmt, sondern auf Grund einer zentralnervösen Dämpfung der Gegenregulation sogar deutlicher werden läßt. Von einer eigentlichen direkten Potenzierung kann in diesem Fall nicht gesprochen werden, doch wurde eine solche in einer anderen Versuchsanordnung, nämlich an der durch Noradrenalin hervorgerufenen Nickhautkontraktion der Spinalkatze nachgewiesen [23]. In unseren Untersuchungen an der perfundierten Hundehinterextremität hat die niedrig dosierte intraarterielle Ergotamininfusion (0,04 μg/kg) die gefäßwiderstandserhöhende Wirkung von intraarteriell infundiertem Noradrenalin in 2 von 3 Versuchen deutlich verstärkt. Im Unterschied dazu konnte ein solcher Effekt mit kleinen Dosen von Dihydroergotamin und 1-Methyl-ergotamin nicht festgestellt werden. Bei der in unseren Versuchen mit Ergotamin beobachteten Noradrenalinverstärkung kann eine zentralnervöse Ursache, wie sie zur Erklärung der paradoxen Befunde am Hunde-Blutdruckversuch herangezogen worden ist, auf Grund der speziellen Versuchsanordnung ausgeschlossen werden. Auch wenn unsere diesbezüglichen Resultate infolge der kleinen Versuchszahl nicht gesichert sind, so geben sie doch zum mindesten gewisse Anhaltspunkte für eine direkte Noradrenalinpotenzierung und scheinen somit an der Nickhaut der Spinalkatze erhobenen Befunde [23] zu bestätigen. Für verschiedene α-adrenergisch-blockierende Stoffe ist nachgewiesen worden, daß sie die Wiederaufnahme von neural freigesetztem Noradrenalin in die sympathischen Nervenendigungen hemmen [26]. Befunde, welche an der isolierten, perfundierten Milz der Katze erhoben wurden, sprechen dafür, daß dies für Ergotamin auch zutreffen dürfte [24].

Die α-adrenergisch-blockierende Wirkung der Mutterkornalkaloide kann im Blutdruckversuch am Ganztier unter gewissen Bedingungen zu einer Blutdrucksenkung führen. Diese Reaktionsweise bildet bei Kaninchen, Katzen und Hunden im Falle von Dihydroergotamin die Regel und tritt gelegentlich bei Katzen und Hunden auch mit Ergotamin auf. Man nimmt an, daß in solchen Fällen die früher erörterte direkte gefäßkonstringierende Wirkung der Ergotalkaloide durch die indirekte gefäßdilatierende Wirkung, die sich aus der α-Blockade ergibt, übertönt wird. In diesem Sinne spricht die Beobachtung, daß eine Blutdrucksenkung durch Ergotamin namentlich bei Tieren mit sympathikotoner Kreislauflage zustande kommt. Haley und McCormick [7] haben bei intraarterieller Applikation von Ergotamin an der Hundeextremität fast immer eine Vasodilatation festgestellt. Die dabei angewandte Methode nach Lanier et al. [13] verlangt die Unterbindung zahlreicher Arterienäste und ist mit ausgedehnten operativen Maßnahmen verbunden. Die Annahme ist naheliegend, daß damit eine sympathikotone Ausgangslage geschaffen worden ist, bei welcher die α-adrenergisch-blockierende Wirkung von Ergotamin den gefäßtonisierenden Effekt überwogen

hat. In unseren Untersuchungen an der perfundierten Hinterextremität des Hundes kommt die Abhängigkeit der qualitativen Gefäßreaktion von der vasculären Ausgangslage besonders deutlich zum Ausdruck. Alle drei Ergotalkaloide haben bei niedrigem Gefäßwiderstand (d. h. bei schwachem Sympathicotonus) zu einer Vasokonstriktion und bei hohem Gefäßwiderstand (d. h. bei starkem Sympathicotonus) zu einer Vasodilatation geführt. Der ziemlich exakt bestimmbare Grenzwert des Gefäßwiderstandes («Umschlagspunkt»), oberhalb welchem ein bestimmter Stoff vasodilatatorisch wirkt, stellt in der Ergotpharmakologie eine neuartige Größe dar, welche für die differenzierte Charakterisierung einzelner Mutterkornalkaloide von Bedeutung sein könnte. Obschon Ergotamin eine stärkere α-adrenergisch-blockierende Aktivität aufwies als Dihydroergotamin, war der «Umschlagspunkt» für beide Stoffe identisch (ca. 4 Widerstandseinheiten). Andererseits zeigte 1-Methyl-ergotamin unter den drei geprüften Stoffen die geringste α-adrenergisch-blockierende Aktivität, war aber durch einen gegenüber Ergotamin und Dihydroergotamin wesentlich tieferen «Umschlagspunkt» (2,2 -2,4 Widerstandseinheiten) charakterisiert. Es geht daraus hervor, daß zwischen der α-adrenergisch-blockierenden Wirksamkeit eines Mutterkornalkaloids und seinem charakteristischen «Umschlagspunkt» keine direkte Beziehung besteht. Der nach der hier beschriebenen Methode ermittelte Grenzwert des Gefäßwiderstandes, oberhalb welchem eine Ergotsubstanz Vasodilatation bewirkt, bildet somit eine zusätzliche pharmakologische Information. Ihr Aussagewert ist noch unbestimmt und wird sich erst beurteilen lassen, wenn noch weitere Mutterkornalkaloide nach der gleichen Methode untersucht worden sind.

Zusammenfassung

Die drei Mutterkornalkaloide Ergotamin, Dihydroergotamin und 1-Methylergotamin wurden an der innervierten, perfundierten Hinterextremität des Hundes hinsichtlich ihrer Gefäßwirkungen sowie ihres Noradrenalinantagonismus untersucht. Die verwendete Methode unterscheidet sich von früher beschriebenen Versuchsanordnungen hauptsächlich darin, daß sich die künstliche Perfusion auf beide Hinterextremitäten erstreckt, während das zu prüfende Ergotalkaloid nur einseitig appliziert wird. Eine Extremität dient zu jedem Zeitpunkt des Versuches als Kontrolle über den Verlauf der natürlichen, nicht durch die Ergotsubstanz bedingten Schwankungen des Gefäßwiderstandes und der Noradrenalinempfindlichkeit. Die damit möglich gewordene Berücksichtigung spontaner Kreislaufänderungen verbessert die Reproduzierbarkeit der Resultate.

Mit jedem der drei geprüften Mutterkornalkaloide konnten im Gefäßbett der perfundierten Extremität sowohl vasokonstriktorische als auch vasodilatatorische Effekte beobachtet werden. Entscheidend für die Rich-

tung der Gefäßreaktion war nicht die verwendete Dosis, sondern der vorbestehende Gefäßwiderstand. Ergotamin und Dihydroergotamin haben bei einem Gefäßwiderstand von weniger als 4 mm Hg · min/ml regelmäßig zu einer Vasokonstriktion und bei einem höheren Gefäßwiderstand zu einer Vasodilatation geführt. Für 1-Methyl-ergotamin lag der entsprechende «Umschlagspunkt» wesentlich tiefer, nämlich bei 2,2–2,4 mm Hg · min/ml.

Die Größe des beobachteten Gefäßeffektes war vom Ausgangswiderstand nicht beeinflußt, zeigte jedoch im Falle der konstriktorischen Wirkung von Ergotamin und Dihydroergotamin sowie im Falle der dilatatorischen Wirkung von 1-Methyl-ergotamin eine deutliche Dosisabhängigkeit. Dihydroergotamin war hinsichtlich des vasokonstriktorischen Effektes schwächer als Ergotamin und stärker als 1-Methyl-ergotamin.

Die gefäßwiderstanderhöhende Wirkung von Noradrenalin wurde durch alle Ergotalkaloide dosisabhängig gehemmt; die Dosiswirkungskurven verlaufen nicht parallel. Ergotamin zeigte die stärkste, 1-Methyl-ergotamin die schwächste α-adrenergisch-blockierende Aktivität. Für eine 40%ige Noradrenalinhemmung war Ergotamin ca. 5mal wirksamer als Dihydroergotamin und ca. 25mal wirksamer als 1-Methyl-ergotamin.

Summary

The three ergot alkaloids ergotamine, dihydroergotamine and 1-methyl-ergotamine were investigated on the innervated, perfused hind-limb of the dog for their vascular activity as well as their noradrenaline antagonism. The method used differs from the experimental set-ups previously described mainly in that the artificial perfusion extends to both hind-limbs whereas the ergot alkaloid to be tested is applied only unilaterally. One extremity serves throughout the experiment as a control over the course of the natural changes of the vascular resistance and noradrenaline sensitivity not due to ergot. Spontaneous circulatory changes can then be allowed for, leading to an improvement in the reproducibility of the results.

With each of the three ergot alkaloids tested both vasoconstrictor as well as vasodilator effects could be observed in the vascular bed of the perfused extremity. The nature of the vascular reaction was not determined by the dosage applied but by the pre-existing vascular resistance. At a vascular resistance of less than 4 mm Hg · min/ml ergotamine and dihydroergotamine regularly led to vasoconstriction and at a higher vascular resistance to vasodilatation. For 1-methyl-ergotamine the corresponding inversion point was significantly lower, viz. 2.2–2.4 mm Hg · min/ml.

The magnitude of the vascular effect observed was not influenced by the initial resistance, but showed a distinct relation between dose and effect in the case of the constrictor activity of ergotamine and dihydroergotamine as well as in the case of the dilatatory effect of 1-methyl-ergotamine. The vaso-

constrictor activity of dihydroergotamine was weaker than that of ergotamine and stronger than that of 1-methyl-ergotamine.

The increase in vascular resistance caused by noradrenaline is inhibited by all ergot alkaloids in a dose-dependent manner; the dose-response curves are not parallel. Ergotamine showed the strongest, 1-methyl-ergotamine the weakest α-adrenergic blocking activity. For 40% noradrenaline inhibition, ergotamine was approximately 5 times more active than dihydroergotamine and approximately 25 times more active than 1-methyl-ergotamine.

1. Askovitz S. I.: A short-cut graphic method for fitting the best straight line to a series of points according to the criterion of least squares. J. Amer. statist. Ass. *52*, 13–17 (1957).
2. Bluntschli H. J. und Goetz R. H.: Über Kreislaufwirkungen neuer Mutterkornalkaloide am Menschen. Schweiz. med. Wschr. *77*, 769–771 (1947).
3. Brügger J.: Die isolierte Samenblase des Meerschweinchens als biologisches Testobjekt zur quantitativen Differenzierung der sympathikolytischen Wirkung der genuinen Mutterkornalkaloide und ihrer Dihydroderivate. Helv. Physiol. Acta *3*, 117–134 (1945).
4. Cerletti A., Berde B., Doepfner W., Emmenegger H., Konzett H., Schalch W. R., Taeschler M. und Weidmann H.: Deseril – a specific serotonin antagonist. Sci. Exhibit 6th Internat. Congress of Internal Medicine, Basle, August 24–27, 1960.
5. Cerletti A. et Rothlin E.: Recherches sur les effets circulatoires de l'ergotamine. J. Physiol. (Paris) *40*, 137A–138A (1948).
6. Haley T. J., Andem M. R. and Liebig C.: Comparison between capillary effects produced by topical application and intravenous injection of ergot alkaloids. Arch. int. Pharmacodyn. *98*, 373–378 (1954).
7. Haley T. J. and McCormick W. G.: Effect of ergotamine and hydergine on muscle blood flow in the dog. Fed. Proc. *14*, 348 (1955).
8. Heymans C. et Regniers P.: Influence de l'ergotamine sur les reflexes cardiovasculaires du sinus carotidien. Arch. int. Pharmacodyn. *36*, 116–121 (1930).
9. Kleinman L. I. and Radford E. P. jr.: Ventilation standards for small mammals. J. appl. Physiol. *19*, 360–362 (1964).
10. Konzett H. and Rothlin E.: Investigations on the hypotensive effect of the hydrogenated ergot alkaloids. Brit. J. Pharmacol. *8*, 201–207 (1953).
11. Krause D.: Die Wirkung von Ergotamin und Hydergin auf die zentrale Kreislaufregulation. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. *222*, 212–214 (1954).
12. Lands A. M., Luduena F. P., Grant J. I., Ananenko E. and Tainter M. L.: Reversal of the depressor action of N-Isopropyl-arterenol (Isuprel) by ergotamine and ergotoxine. J. Pharmacol. exp. Ther. *100*, 284–297 (1950).
13. Lanier J. T., Green H. D., Hardaway J., Johnson H. D. and Donald W. B.: Fundamental difference in the reactivity of the blood vessels in skin compared with those in muscle. Circulat. Res. *1*, 40–48 (1953).
14. Rothlin E.: Über das Ergotamin, ein spezifisch wirksames Alkaloid aus dem Mutterkorn. Schweiz. med. Wschr. *52*, 978–981 (1922).
15. Rothlin E.: Recherches expérimentales sur l'ergotamine, alcaloïde spécifique de l'ergot de seigle. Arch. int. Pharmacodyn. *27*, 459–481 (1923).
16. Rothlin E.: Zur Pharmakologie der hydrierten natürlichen Mutterkornalkaloide. Helv. Physiol. Acta *2*, C 48–C 49 (1944).
17. Rothlin E.: Über die adrenergischen Funktionen am Herz und an Gefäßen. Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. *1*, 194–207 (1945).

18. Rothlin E.: Zur Pharmakologie des Sympathicolyticums Dihydroergotamin DHE 45. Schweiz. med. Wschr. *76*, 1254–1269 (1946).
19. Rothlin E.: The pharmacology of the natural and dihydrogenated alkaloids of ergot. Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. *2*, 249–272 (1946/47).
20. Rothlin E.: Zur Analyse der Blutdruckwirkung der natürlichen und dihydrierten Mutterkornalkaloide. Experientia (Basel) *5*, 78–81 (1949).
21. Rothlin E. und Brügger J.: Quantitative Untersuchungen der sympathikolytischen Wirkung genuiner Mutterkornalkaloide und derer Dihydroderivate am isolierten Uterus des Kaninchens. Helv. Physiol. Acta *3*, 519–535 (1945).
22. Rothlin E. und Cerletti A.: Untersuchungen über die Kreislaufwirkung des Ergotamin. Helv. Physiol. Acta *7*, 333–370 (1949).
23. Salzmann R. und Weidmann H.: Die Wirkung von Ergotamin auf humorale und neuronale Effekte an der Nickhaut der Katze. Helv. Physiol. Acta *24*, C 117 (1966).
24. Salzmann R., Pacha W. und Weidmann H.: Die Wirkung von Ergotamin auf humorale und neuronale Reaktionen an der Nickhaut und an der Milz der Katze. Helv. Physiol. Acta *25*, CR 433–435 (1967).
25. Sutton G. C., Cerletti A. and Taeschler M.: Comparative analysis of the effect of hydrogenated ergot alkaloids upon presso- and chemoreceptive reflexes in the cat. Arch. int. Pharmacodyn. *84*, 393–400 (1950).
26. Thoenen H., Hürlimann A. und Haefely W.: Wirkungen von Phenoxybenzamin, Phentolamin und Azapetin auf adrenergische Synapsen der Katzenmilz. Helv. Physiol. Acta *22*, 148–161 (1964).
27. Woods G. G., Nelson V. E. and Nelson E. E.: The effect of small amounts of ergotamine on the circulatory response to epinephrine. J. Pharmacol. exp. Ther. *45*, 403–418 (1932).